

## ⑰ 公開特許公報 (A)

昭62-179540

⑯ Int.Cl.<sup>4</sup>C 08 J 9/26  
B 01 D 13/00  
13/04  
C 08 F 255/00  
259/08

識別記号

CES  
MQC  
MQJ

厅内整理番号

8517-4F  
B-8014-4D  
G-8314-4D  
6681-4J  
6681-4J

⑯ 公開 昭和62年(1987)8月6日

審査請求 未請求 発明の数 3 (全6頁)

⑰ 発明の名称 非吸着性親水性膜

⑰ 特願 昭61-22347

⑰ 出願 昭61(1986)2月4日

⑰ 発明者 三浦 司 和 川崎市川崎区夜光1丁目3番1号 旭化成工業株式会社内  
⑰ 発明者 豊本 和雄 東京都千代田区有楽町1丁目1番2号 旭化成工業株式会社内

⑰ 出願人 旭化成工業株式会社 大阪市北区堂島浜1丁目2番6号

⑰ 代理人 弁理士 星野 透

## 明細書

## 1. 発明の名称

非吸着性親水性膜

## 2. 特許請求の範囲

(1) 基材膜の材質が、ポリオレフィン又はオレフィンとハロゲン化オレフィンの共重合体又はポリフッ化ビニリデンである多孔膜に、中性ヒドロキシル基を含む側鎖がグラフトされ、かつ、中性ヒドロキシル基含有率が、膜1グラム当たり0.1ないし5ミリ当量である平均孔径0.01μ～5μ、空孔率20～80%の非吸着性親水性膜の製造方法において、実質的に三次元網目構造を有する上記材質の多孔膜に、電離性放射線を照射することにより、中性ヒドロキシル基を有するグラフト性モノマーをグラフトさせることを特徴とする非吸着性親水性膜の製造方法。

(2) 側鎖がビニルアルコールの単量体あるいは重合体、又はアリルアルコールの単量体あるいは重合体である特許請求の範囲第1項記載の非吸着性親水性膜。

(3) 膜の孔構造が実質的に三次元網目構造を有し、膜形状が内径0.1～10mm、厚み0.05～5mmの中空糸状である特許請求の範囲第1項記載の非吸着性親水性膜。

(4) 基材膜の材質がポリオレフィン又はオレフィンとハロゲン化オレフィンの共重合体又はポリフッ化ビニリデンである多孔膜に、中性ヒドロキシル基を含む側鎖がグラフトされ、かつ、中性ヒドロキシル基含有率が、膜1グラム当たり0.1～5ミリ当量である平均孔径0.01～5μ、空孔率20～80%の非吸着性親水性膜の製造方法において、実質的に三次元網目構造を有する上記材質の多孔膜に、電離性放射線を照射することにより、中性ヒドロキシル基を有するグラフト性モノマーをグラフトさせることを特徴とする非吸着性親水性膜の製造方法。

(5) 中性ヒドロキシル基を有するグラフト性モノマーがアリルアルコールである特許請求の範囲第4項記載の非吸着性親水性膜の製造方法。

(6) 基材膜の材質がポリオレフィン又はオレフィンとハロゲン化オレフィンの共重合体又はポリフッ化ビニリデンである多孔膜に、中性ヒドロキシル基を含む側鎖がグラフトされ、かつ、中性ヒドロキシル基含有率が、膜1グラム当たり

0.1～5ミリ当量である平均孔径0.1～5μ、空孔率20～80%の非吸着性親水性膜の製造方法において、実質的に三次元網目構造を有する上記材質の多孔膜に、電離性放射線を照射することにより、中性ヒドロキシル基前駆体を有するグラフト性モノマーをグラフトさせ、その後前駆体を中性ヒドロキシル基へ誘導することを特徴とする非吸着性親水性膜の製造方法。

(7) 中性ヒドロキシル基前駆体を有するグラフト性モノマーが酢酸ビニルであり、前駆体の中性ヒドロキシル基への誘導がエステル結合の加水分解である特許請求の範囲第6項記載の非吸着性親水性膜の製造方法。

### 3. 発明の詳細を説明

#### [産業上の利用分野]

本発明は、製薬工業等における各種薬品よりなる注射薬、輸液、バルク原液、又は用水等の除菌、除微粒子精製に好適な親水性多孔膜及びその製造方法に関する。

諸バイオリアクターへの適用や、無菌化酵素等への応用等、飛躍的に膜精製の分野が拡大した。ただし、前記の中空糸状膜はほとんどがポリオレフィンの膜から成り立つており、本来疎水性であるので、実液に採用するには、あらかじめエチルアルコール等で一時的に膜を濡らしておく必要があり、更にその途中で膜を乾燥させることは極力防ぐ必要があり、かつ、沪過中、溶解成分の膜への吸着の可能性もあり好ましいものではなかつた。

実際に、輸液や注射液は比較的高価なために、できるだけホールドアップ量が少なく、かつ、取扱いが簡便であることが必要で、そのためにも膜が乾燥状態でもそのまま直ちに使用できることが必須条件となりつつある。

なお、このポリオレフィン製の中空糸状膜の他、ポリビニルアルコール改質膜も上市されているが、本来その有する機械的弱さの他に、一旦乾燥した後機械的強度が更に弱くなり、繰返し安定して使用することは事实上不可能で、輸液製品のファイナルフィルター等にはほとんど使用されていない。

#### [従来の技術]

従来、製薬工業においては、その製造された各種薬液より、菌又は微粒子を除去するに当たり、多くのミクロフィルターが使用されている。

それらのミクロフィルターには多くのタイプの平膜(ディスク状)又はブリーツ状のカートリッジよりなる親水性膜が使用されてきた。この理由は、それらの使用が大部分は1回限りの使用ではとんどが廃棄されてしまう、所謂ディスボーザルタイプの用途にしか適用されないものであつて、繰返し使用するか、長期間連続又は断続的に使用する用途では適用され得なかつた。この繰返し使用又は長時間使用のために、最近、中空糸状のミクロフィルターが実用化されつつある。この中空糸状ミクロフィルターは、その膜形状の利点の故に、所謂クロスフローと呼ばれる平行流方式が可能で、膜面への懸濁物(菌又は微粒子)の付着の防止が可能で、かつ、逆洗浄等により沪過性能を回復せしめることができる。

この中空糸ミクロフィルターの出現により、所

一方、ポリオレフィン中空糸状膜を化学修飾することによつて親水化をはかる方法は数多く提案されている。その具体例はポリオレフィンに硝煙又は無水硫酸、クロルスルホン酸等によるスルホン化、又はアクリル酸等をグラフトすることによりスルホン基又はカルボキシル基を導入する方法である。この方法によれば、一つの親水化の目的には到達し、一部の純水製造、その他イオン吸着等付加機能を与える目的には適している。

しかし、それらの膜で例えば、蛋白質、アミノ酸、塩類等を加えた薬液を精製しようとする場合には、沪過後、沪液が膜への吸着、反応等のために変質することがしばしばであつた。このことのために、その優れた機械的性能にも拘わらず、輸液、注射液等の精製には使用することが不可能であつた。

#### [発明が解決しようとする問題点]

本発明は、製薬工業等の輸液、注射液等の薬液中より菌又は微粒子を除去精製するに際し、長時間繰返し使用でき、かつ、膜が乾燥状態のままで

直ちに使用可能であり、更に汎用性が変質しない、極めて有用なミクロフィルター膜を提供することにある。

## 〔問題点を解決するための手段〕

ここに本発明者は、上記課題を解決するミクロフィルター膜を鋭意研究した結果、以下の手段により達成せられることが判つた。

すなわち、基材膜の材質がポリオレフィン又はオレフィンとハロゲン化オレフィンの共重合体、又はポリフッ化ビニリデンである多孔膜に、中性ヒドロキシル基を含む側鎖がグラフトされ、かつ中性ヒドロキシル基含有率が、膜ノグラム当り0.1ないし5ミリ当量である平均孔径0.01~5μ、空孔率20ないし80%の非吸着性親水性膜によつて、極めて効果的に課題が解決されることが判つた。

以下本発明について更に具体的詳細に説明する。

本発明においてグラフト処理される膜としては、ポリオレフィン、オレフィンとハロゲン化オレフィンとの共重合体、ポリフッ化ビニリデン等の疎

ル、プロピオン酸ビニル等のエノールエステル類が挙げられる。特に好ましいのは不飽和結合を有するアルコール類及びエノールエステル類である。例えばアリルアルコール等を前記疎水性膜へグラフトすることにより、又、酢酸ビニル等をグラフトし、その後加水分解させることにより、所望とする中性水酸基を含む側鎖をもつ非吸着性親水性膜を得ることができる。しかも、このようにして得られたものについては2-ヒドロキシエチル-アクリレート等を用いた場合と異なり、エステル結合を有しないため、側鎖は化学的に極めて安定であり、酸、アルカリ等の条件下においても容易には化学変化を起こさない。

かくして得られた側鎖中のヒドロキシル基は任意にその濃度を調節できるが、本発明の効果として、膜ノグラム当り0.1ないし5ミリ当量、好ましくは0.1ないし3ミリ当量が必要である。

ここで、膜ノグラムとは、膜のかなりマクロ的な重量を基準にした値のことであり、例えば膜表面の一部、又は内部の一部だけを取り出した重量

水性多孔膜であることが必要で、これは基材膜として必要な機械的性質の保持に役立つ。

ここで、前記のポリオレフィン、オレフィンとハロゲン化オレフィンとの共重合体の具体例としては、ポリオレフィン樹脂、例えばポリエチレン、ポリブロビレン、ポリブチレン又は前記の2種以上の混合物又はエチレン、ブロビレン、ブテン、ヘキセン、テトラフルオロエチレン、クロロトリフルオロエチレンの2種以上の混合物よりなる共重合体等、又はポリフッ化ビニリデン樹脂が採用される。

次に、これらの疎水性膜にグラフトされるモノマーとしては、1個以上の中性ヒドロキシル基(アルコール性水酸基)あるいはその前駆体となる官能基を有し、かつ、グラフト可能でなくてはならない。具体的には、2-ヒドロキシエチル-アクリレート、2-ヒドロキシエチル-メタクリレート等のアクリル酸又はメタクリル酸と多価アルコールのエステル類、及びアリルアルコール等の不飽和結合を有するアルコール類、及び酢酸ビニ

のことではない。基材膜の優れた機械的性質を保持したまま親水化処理されるには、できるだけ孔の表面により優先的にグラフトされたほうが目的を達しやすい。したがつて、ここで言う基材膜ノグラムと言う意味は膜の全面にわたつて平等に加味測定された値を示しており、ごく微視的な観点での重量を意味していない。

本発明によつてグラフト処理された多孔膜は、平均孔径0.01μないし5μの範囲にある。ここで平均孔径とは、ASTM F316-70に記載されている方法で得られた値を指しており、通常エアーフロー法と呼ばれ、空気圧を変えて乾燥膜と湿潤膜の空気透過流束を測定し、その比から求めるものである。

本発明における平均孔径の範囲は実用性能上から設定されたものであり、これ以外の範囲では透過速度もしくは微粒子除去効果等の点で不適当である。

次に、本発明によつて得られた多孔膜の空孔率は20ないし80%の範囲にある。ここで、空孔

率とは、あらかじめ膜を水等の液体に浸漬し、その後乾燥して、その前後の重量変化から測定されたものである。空孔率が本発明の範囲以外では、それぞれ透過速度、機械的性質等の点で好ましくない。

本発明で得られた多孔膜のベースとなる基材膜の孔構造としては、種々の成形加工によつて得ることができる。具体的には、所謂延伸法や電子線照射後化学処理で作られたエッティング法等も適用可能であるが、孔構造としては、延伸法やエッティング法などにより得られた直孔貫通型の空孔構造よりも、例えば特公昭59-37292号、特公昭40-957号公報及び特公昭47-17460号公報に示されたミクロ相分離法や混合抽出法などにより形成される三次元網目構造を有するものが好ましい。特に、特開昭55-131028号公報に示された構造体の製造技術が確立することによつて本発明の意義が明確化し、従来技術では得られない優れた性能を有する材料の製造方法を達成することができた。

フト重合させる前照射法があるが、同時照射法では多孔性基材へのモノマーのグラフト重合が進行すると同時に、グラフト重合に関与しないモノマーのみが単独重合し、多孔性基材の空孔を閉塞するという問題が生じるので、前照射法が好ましい。前照射法では、多孔性基材にモノマーを接触させる以前に基材にあらかじめ放射線を照射し、モノマーと接触させるまでの間マイナス10℃以下に保ち、50℃以下、好ましくは15℃～50℃の低温でモノマーと接触させてグラフト重合を行なう。放射線を照射したのちに多孔性基材を低温保存しない場合は、生成ラジカルが急速に減衰し、室温(25℃)で30分経過するとその数は半分になる。更に、それと同時に生成ラジカルが微量の吸着酸素と反応し、目的物質の耐熱耐薬品性を損なうという欠陥を生じる。又、グラフト重合温度が60℃以上になると、グラフト重合にあづからないモノマーの単独熱重合物が生成し、多孔性基材の空孔を閉塞するとか、反応後の後処理工程では抽出されない単独熱重合物が親水化の後に流

多孔性基材膜の形状は、平膜状、チューブ状、中空糸膜状のいずれも適用可能であるが、本発明の目的として内径0.1ないし1.0ミリ、厚み0.05ないし5ミリなる形状を有する中空糸タイプのものが好ましい。

本発明の親水性膜の官能基を基材膜にグラフトさせる方法には、化学処理法等の方法もあるが、最も有効的には電離性放射線を基材膜に照射せしめる方法が最も良い。この方法では基材膜を化学的に劣化せしめることが少ないと、フリーの重合体が出来にくくこと及びかくして製造された多孔膜は、機械的、化学的にも優れており、汎適性能も良い。

用いられる電離性放射線は、 $\alpha$ 線、 $\beta$ 線、 $\gamma$ 線、加速電子線、X線などであるが、実用的には電子線又は $\gamma$ 線が好ましい。グラフト重合させる方法としては、多孔性基材とモノマーの共存下に放射線を照射し、グラフト重合させる同時照射法と、多孔性基材のみにあらかじめ放射線を照射し、その後多孔性基材にモノマーを接触反応させてグラ

出してきて二次公害の原因となる、といった問題が生じる。

以下、実施例により本発明の構成及び効果を具体的に述べるが、いずれも本発明を限定するものではない。

#### [実施例]

##### 実施例1及び比較例1,2

微粉硅酸(ニブシルVN3LP)23.1重量部、ジブチルフタレート(DBP)55.4重量部、ポリブロビレン樹脂粉末[旭化成ポリブロビレン-M8231]21.5重量部の組成物をあらかじめ予備混合した後、30ミリニ軸押出機で内径0.7mm、厚み0.25mmの中空糸状に押出した後、1,1,1-トリクロルエタン[フロロセンVG(商品名)]中に60分間浸漬しDBPを抽出した後、更に温度60℃の苛性ソーダ40%水溶液中に約20分浸漬して微粉硅酸を抽出したあと、水洗、乾燥した。

かくして得られた多孔膜に、電子加速器(加圧電圧1.5MeV、電子線電流1mA)を用いて窒素雰囲気下100KGYで照射した後、あらかじめ溶存酸

率を0.1%以下にした酢酸ビニル蒸気に当ててグラフトさせた。

このグラフト膜を更に80℃の苛性ソーダ30%水溶液で24時間反応させ、平均孔径0.15μ、空孔率6.2%、ヒドロキシル基25ミリ当量/1グラム膜の実施例膜を得た。

比較のために、実施例と同じ条件下で押出、抽出された未処理ポリプロピレン中空糸膜を、特開昭56-57836号公報(実施例6)と同じような方法でスルホン化を行ない、スルホン基0.5ミリ当量/1グラム膜(平均孔径0.16μ、空孔率6.5%)の比較例1の膜を得た。

なお、実施例膜において、DBP、無水硅酸を抽出した後の未処理膜を比較例2の膜として以下の実験で使用した。

なお、ここで実施例膜のヒドロキシル基、及び比較例膜のスルホン基の定量は以下によつた。

#### [ヒドロキシル基の定量]

アルカリ処理後の膜を十分に水洗、乾燥した後無水酢酸-ビリジン混液(1:3容積比)を適量

加え、密封容器中で60℃、2.5時間加温する。冷却後水を加えて過剰の無水酢酸を酢酸に変えてクレゾールレッドとチモールブルーの混合指示薬を加え、標準水酸化アルカリを用いて滴定した。  
〔スルホン基の定量〕

スルホン化多孔膜を1N HCl水溶液に浸漬しH型とした後、水洗し、次に1N CaCl<sub>2</sub>水溶液へ浸漬、遊離したHClを0.1N NaOH水溶液を用い、フェノールフタレインを指示薬として滴定した。

上記3種の膜の沪過特性を第1表に示す。

(以下余白)

第1表

	実施例1	比較例1	比較例2
初期透水量 <sup>1)</sup> (l/hr.m <sup>2</sup> .atm)	1.700	1.600	1.700
乾燥後の透水保持率 <sup>2)</sup> (%)	90	85	0
ダウ球カット率 <sup>3)</sup> (0.22μ)	100	100	100
レーリジン透過率 <sup>4)</sup> (%)	100	85	97
沪液のpH変化	なし	あり	なし

注 1) 25℃、差圧760mmHg TCで測定。

2) 100℃恒温槽中で24時間乾燥後の湿润膜に対する初期透水量比率。

3) ダウ社ユニフォームラテックス0.1%液での光線透過率からの捕捉効率。

4) 1%レーリジン液の沪液の原液に対する透過率。

#### 実施例2、3及び比較例3

エチレン-テトラフルオロエチレン共重合体(商品名アフロンCOP)25.2重量部、クロロトリフルオロエチレンオリゴマー(商品名ダイフロイル#20)53.4重量部、シリコーンオイル(商品名KF-96)6.5重量部、微粉シリカ/4.9重量部を予備混合後、実施例1と同じ操作で押出機で押出後、クロロトリフルオロエチレンオリゴマー、シリコーンオイル、微粉シリカを抽出し、実施例1と同じ操作で平均孔径0.14μ、空孔率6.2%、ヒドロキシル基含有量4.0ミリ当量/1グラム膜なる実施例膜を得た。

別に、実施例1における酢酸ビニルの代わりにアリルアルコールをグラフトさせ、2.5ミリ当量/1グラム膜の実施例膜(平均孔径0.16μ、空孔率6.0%)を得た。

前記二つの実施例膜の沪過性能は第2表の如くであつた。なお、参考のために、上市されている改質ポリビニルアルコール膜(クラレSF-401)<sup>3)</sup>を比較例として示した。

第1表のデータは、本発明実施例の優れた聚液精製効果の一端を示している。

第 2 表

	実施例 2	実施例 3	比較例 3
透水率 (l/hr.m <sup>2</sup> .atm)	1.300	1.400	350
ダウ球カット率 (0.22 μ)	100	100	99

なお、前記の実施例 2、3 の膜に 1 % のア-アミノ酪酸モデル液を通して沪過速度、保持率を測定したところ、4 m<sup>3</sup>/m<sup>2</sup> 沪過した後、その保持率はそれぞれ 70、65% であつた。その後これを活性ソーダ水溶液及び蒸気滅菌操作で洗浄後その沪過速度を測定したところ、それぞれ 100%、98% に回復した。

この事実は、本発明膜は実際の薬液沪過に当つて繰返し使用できることを示すものである。

#### [発明の効果]

本発明の膜は、乾燥後の透水保持率が高く、使用中外部からの汚染が少ないため、実際の薬液の末端ファイナルフィルターに用いた場合、繰返し

使用でき、特にプラントに組み込んで連続使用できるので、薬液精製において、精製装置の取扱いが非常に簡単になり、省力化が図られた点で、その効果は大である。

特許出願人 旭化成工業株式会社  
代理人弁理士 星野透